

# Antibiotic resistance and the commensal flora: role of the commensal flora in the development and spread of antimicrobial resistance

Citation for published version (APA):

Nys, S. S. M. (2005). *Antibiotic resistance and the commensal flora: role of the commensal flora in the development and spread of antimicrobial resistance*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University Press. <https://doi.org/10.26481/dis.20050909sn>

## Document status and date:

Published: 01/01/2005

## DOI:

[10.26481/dis.20050909sn](https://doi.org/10.26481/dis.20050909sn)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Chapter 8

---

## General Discussion & Summary



The role of the commensal flora of healthy volunteers and patients attending their general practitioner in the epidemiology of antimicrobial resistance, in particular the development and spread of resistance was studied. The commensal flora at different body-sites constitutes a large reservoir of antimicrobial resistance (genes) and some aspects which might be of influence on the increase of antimicrobial resistance in the commensal bacteria were analyzed. Furthermore, the consequences of this reservoir of antibiotic resistance (genes) for potentially pathogenic bacteria was enlightened as well.

In a case-controlled study the prevalence of erythromycin resistant streptococci, the predominant species of the oropharyngeal commensal flora, was studied (**Chapter 2**). Almost 60% of the patients attending their general practitioner (GP) for an acute respiratory tract infection (cases) and controls carried erythromycin resistant streptococci in their commensal throat flora. One fifth of all patients studied carried commensal streptococci that were highly resistant not only for erythromycin and other macrolides but also for lincosamides and streptogramin antibiotics due to cross-resistance conferred by the *ermB* gene. The 60% erythromycin resistance percentage in the GP patients was lower compared to the 71% macrolide-resistant viridans group streptococci found in Belgian healthy volunteers in 2003<sup>1</sup> and the rate reported in Spain in 2001.<sup>2</sup> The lower resistance percentage in the Dutch population might be due to the lower antibiotic use in general<sup>3</sup> and especially of macrolides<sup>4</sup> in The Netherlands compared to both other countries. In addition to demonstrating this reservoir of erythromycin resistance (genes) in the commensal throat flora, transfer of erythromycin resistance by conjugation to a *Streptococcus pneumoniae* with a frequency of  $1 \times 10^{-9}$  was demonstrated. The conjugation experiment in this study was performed with bacterial donor and recipient strains mixed in a small volume to mimic the *in vivo* situation of close contact. Although transfer of macrolide resistance by transformation has been previously described<sup>5</sup> it is to be expected that conjugation is a more common phenomenon *in vivo* than transformation. This transfer of resistance genes emphasizes the risk of antibiotic resistance in the commensal flora as reservoir for resistance for potentially pathogenic bacteria.

Besides the respiratory tract, the gastro-intestinal tract, with the second largest body surface area,<sup>6</sup> comprises another enormous reservoir of commensal bacteria ( $10^{12}$ - $10^{14}$  cfu/g)<sup>7</sup> and consequently resistance (genes). To assess the magnitude of this reservoir of resistance in populations with different selective pressure for resistance, i.e. populations with a variable antibiotic use the prevalence of antimicrobial resistance in faecal *Escherichia coli* isolates from healthy volunteers in nine developing countries was determined (**Chapter 3**). A high prevalence of resistance to most agents tested was found in all populations, consistent with findings from other studies.<sup>8-10</sup> The highest prevalences of resistance were found for the orally administered, relatively inexpensive, broad-spectrum agents including ampicillin, trimethoprim and oxytetracycline.

Resistance to these antibiotics was the most common multi-drug resistance pattern in the *E. coli* isolates and has been found previously both in adults<sup>8,11</sup> and children.<sup>12</sup> The combination of resistance to these three antibiotics is very likely due to the localization of the resistance genes on the same plasmid.<sup>13</sup> In addition, resistance to fluoroquinolones was already emerging in some populations of Asia and Latin-America where ciprofloxacin is used for treatment of cholera and typhoid fever in adults as alternative in case of resistance.<sup>14-16</sup> Furthermore, there were significant differences in the prevalence of resistance between non-urban and urban areas for ampicillin, oxytetracycline and trimethoprim. This might be due to crowding together with poor hygiene and poor sanitary facilities for sewage disposal,<sup>10,17,18</sup> the easy availability<sup>19</sup> and over the counter sales<sup>17</sup> of antibiotics in the cities whereas in rural areas only a few drugs are available and usually brought there by a visiting<sup>20</sup> or a resident physician.<sup>18</sup>

Another population experiencing a selective pressure for resistance, i.e. high antibiotic use and crowding are patients admitted to the hospital. In patients admitted to the surgical wards of the University Hospital Groningen, Maastricht and Rotterdam an increase in the prevalence of resistance in the faecal *Enterococcus faecalis* isolates was found during hospitalization compared to the situation on admission (**Chapter 4**). However, when the patients returned to the community and the selective pressure of the hospital environment disappeared the prevalence of resistance in their commensal flora decreased over time. Depending on the antibiotic tested, the time needed to return to the pre-hospitalization level ranged from 1 month (ciprofloxacin and tetracycline) to six months (erythromycin and gentamicin). This difference might be explained by the difference in antimicrobials used in primary health care<sup>21</sup> as well as differences in the properties of the antibiotics.

As commensal bacteria from the gastro-intestinal tract are able to cause urinary tract infections (UTIs) via the ascending route<sup>22-24</sup> the reservoir of resistance (genes) in the faecal flora poses a risk for antibiotic resistant uropathogens. Antibiotic therapy administered for UTIs might select for resistant commensal bacteria in the gut therefore the optimal duration of therapy for one of the drugs of first choice according to the guidelines of the NHG<sup>25</sup> was studied. The results of a three- versus five-day treatment regimen of trimethoprim on the bacteriological and clinical cure rate have been described in **Chapter 5**. No significant differences in bacteriological cure rate were found between the two treatment regimens both one and three days after treatment. These findings support a shorter treatment with the advantages of lower cost, less side-effects and better patient compliance. However, relief of symptoms is an equally important issue for both the patient and the GP. In the 3-day regimen group 29 patients (44%) considered themselves “not-recovered” one day after treatment and were thus not symptom-free when they delivered their control urine sample. Although the recovery rate between the two regimens was not significant different, we assume that the

difference in self-reported cure is very likely the reason why experienced GPs consider a three-day regimen as less reliable. One day after the end of both treatment regimens a trimethoprim resistant *E. coli* was more often isolated from patients who considered themselves as “not-recovered” compared to the “recovered” patients. The relatively high percentages of trimethoprim resistant *E. coli* isolates in the latter patients underscores the natural course of an acute UTI.<sup>26</sup> Due to the relatively low numbers of patients included in the final analysis no firm conclusions could be drawn.

For the treatment of patients with symptoms of a UTI the choice of the empiric therapy is mainly based on the recommendations of the NHG.<sup>25</sup> For these recommendations the data on the susceptibility of unselected uropathogens have to be taken into account. Until now most studies performed determined the susceptibility of selected isolates as samples were sent in after prior therapy failure.<sup>27,28</sup> Therefore a national study was conducted on female patients visiting their general practitioner with acute complaints of UTIs. The studies described in **Chapter 6** and **Chapter 7** described the results of the antimicrobial susceptibility of unselected uropathogens in different age groups. In addition the care as usual of the general practitioner, i.e. the accuracy of the nitrite and leukocyte-esterase test and the antimicrobial prescription rate in relation with bacteriological culture results, were determined.

For symptomatic women between 11 and 70 years (**Chapter 6**) a urine sample with a positive nitrite test (PPV = 96%) or a negative nitrite test together with a positive leukocyte-esterase test (PPV = 79%) should be considered as having a UTI and the patient should be treated accordingly. However when both nitrite and leukocyte-esterase tests are negative (NPV = 53%), a UTI cannot be excluded and urine samples should be further investigated by culture. Furthermore, the GP should take into account the age of the patient when prescribing antibiotic treatment as the causative uropathogen is age related. Prudent use of fluoroquinolones is recommended as resistance is already emerging in these patients. As trimethoprim susceptibility in *E. coli* isolates of this study decreased to ~80% it might be advisable to limit its use as agent of first choice in the treatment of an acute uncomplicated UTI in The Netherlands.

As elderly community dwelling females mostly present to their general practitioner with vague clinical symptoms of a UTI it is important that the GP performs diagnostic tests like the nitrite and leukocyte-esterase test (**Chapter 7**). Both test have proven to accurately predict a UTI in this elderly population. However, when both tests were negative, a UTI could not be excluded and bacteriological culture of the urine specimen is required. To prevent false negative test results the use of urine samples in which the micro-organism(s) present have sufficient time to convert nitrate in to nitrite (such as morning urine samples) is strongly recommended. The antimicrobial therapy prescribed by the GP was age related as less nitrofurantoin and more fluoroquinolones and co-amoxiclav were prescribed in these elderly women. These changes in the prescribing behavior of the GP might be due to the fact that elderly females have more often suffered from a UTI in the past and probably more often received antibiotic therapy.

Both agents were also prescribed for longer durations to be sure of full eradication of the probably more resistant uropathogen. The lowest susceptibility percentages for the three uropathogens most frequently isolated in these women (>70 years) were found for trimethoprim and amoxicillin. Resistance for fluoroquinolones was emerging in this age group. As trimethoprim susceptibility decreased to ~70% it is questionable whether this it should be further used as agent of first choice in the treatment of acute uncomplicated UTIs in The Netherlands. Nitrofurantoin susceptibility remained high in patients of all ages and can be further used as agent of first choice in the treatment of acute uncomplicated UTIs in The Netherlands.

In conclusion, the commensal flora of different sites of the human body constitutes a large population of micro-organisms regularly exposed to antimicrobial agents prescribed for the treatment of bacterial infections. Due to this repetitive exposure the commensal bacteria might become resistant to commonly used antibiotics and form a large reservoir of resistance genes. The resistance present in potentially pathogenic micro-organisms is only the tip of the 'resistance' iceberg as compared to the resistance in the normal flora. Therefore the availability of actual susceptibility percentages of the most prevalent commensal bacteria as well as potentially pathogenic bacteria causing common infections is important to be able to tune in with empiric treatment on the rapidly changing and emerging resistances.

Optimal antibiotic treatment for bacterial infections will directly lead to a reduction in the antibiotic resistance. However, other approaches which will also contribute to control the problem of antibiotic resistance are optimization of the diagnosis of bacterial infections and the use of alternative agents instead of antibiotics for the prevention and / or treatment of bacterial infections.

Optimization of the diagnosis of a bacterial infection is especially a problem in case of respiratory tract infections (RTIs) as these infections have in most cases a viral etiology for which the prescription of antimicrobial therapy is not beneficial. However, more than half of the patients with a common cold presenting to their general practitioner receive antimicrobial therapy.<sup>29</sup> Clinical differentiation between viral and bacterial RTIs will contribute substantially to reduce the unnecessary use of antibiotics. The detection of C-reactive protein (CRP) in a blood sample may be predictive for bacterial infections.<sup>30</sup> However, the cost-effectiveness of implementation of this test in general practice is necessary. It should be determined whether application of this test results in a reduction of the antibiotic prescriptions and thus in antibiotic resistance.

Another field of interest for optimization of the diagnostic tests currently used are the urinary tract infections (UTIs). In case of an acute uncomplicated urinary tract infection most general practitioners decide whether to prescribe antibiotic therapy after evaluation of the patients complaints. Also, they can rely on diagnostic tests like the nitrite and leukocyte-esterase dipstick tests, for this decision. The efficacy of most tests

available has been separately evaluated. However, there is great need to study how the test results of the different diagnostic tests relate to each other, what is their additional value to the medical history of the patient and how accurate are they in predicting an infection as compared to urine culture.

Next to the accurate diagnosis of bacterial infections, the prevention of infectious diseases is a major issue of interest in order to control antibiotic use and antibiotic resistance. As urinary tract infections are the most common bacterial infection seen in women in general practice and women often suffer from recurrent UTIs ( $\geq 3$  episodes within one year) this is a large population that would benefit from effective (non-antibiotic) prophylaxis. In post-menopausal women, recurrent UTIs can also occur due to the loss of estrogen and consequently the depletion of vaginal colonization with lactobacilli. Currently, the prophylaxis available for women suffering from recurrent UTIs is a low dose of antibiotics, also used to treat actual infections, for 6 months or longer. However, this treatment poses a risk for the development of antibiotic resistance. Therefore, the use of alternative agents like probiotics (lactobacilli) or cranberry extract for the prevention of UTIs are good alternatives. The former prophylaxis is based on the concept that "good" bacteria will prevent vaginal colonization with potentially pathogenic micro-organisms and consequently infection by these micro-organisms. The latter one prevents adhesion of bacteria to epithelial cells of the urogenital tract. The efficacy of both non-antibiotic prophylaxis treatments in the prevention of recurrent urinary tract infections as well as in the reduction of the development of antimicrobial resistance should therefore be studied.

## References

1. Malhotra-Kumar, S., Lammens, C., Martel, A., *et al.* (2004). Oropharyngeal carriage of macrolide-resistant viridans group streptococci: a prevalence study among healthy adults in Belgium. *J Antimicrob Chemother* **53**, 271-276.
2. Perez-Trallero, E., Vicente, D., Montes, M., *et al.* (2001). High proportion of pharyngeal carriers of commensal streptococci resistant to erythromycin in Spanish adults. *J Antimicrob Chemother* **48**, 225-229.
3. Molstad, S., Lundborg, C. S., Karlsson, A. K., *et al.* (2002). Antibiotic prescription rates vary markedly between 13 European countries. *Scand J Infect Dis* **34**, 366-371.
4. Cars, O., Molstad, S. & Melander, A. (2001). Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* **357**, 1851-1853.
5. Cerda Zolezzi, P., Laplana, L. M., Calvo, C. R., *et al.* (2004). Molecular basis of resistance to macrolides and other antibiotics in commensal viridans group streptococci and *Gemella* spp. and transfer of resistance genes to *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* **48**, 3462-3467.



6. Bengmark, S. (1998). Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut* **42**, 2-7.
7. Barza, M. & Travers, K. (2002). Excess infections due to antimicrobial resistance: the "Attributable Fraction". *Clin Infect Dis* **34 Suppl 3**, S126-130.
8. Shanahan, P. M., Wylie, B. A., Adrian, P. V., *et al.* (1993). The prevalence of antimicrobial resistance in human faecal flora in South Africa. *Epidemiol Infect* **111**, 221-228.
9. Okeke, I. N., Fayinka, S. T. & Lamikanra, A. (2000). Antibiotic resistance in *Escherichia coli* from Nigerian students, 1986-1998. *Emerg Infect Dis* **6**, 393-396.
10. Amyes, S. G., Tait, S., Thomson, C. J., *et al.* (1992). The incidence of antibiotic resistance in aerobic faecal flora in south India. *J Antimicrob Chemother* **29**, 415-425.
11. Adrian, P. V., Koornhof, H. J. & Wylie, B. A. (1993). Trimethoprim resistance in South African isolates of aerobic Gram-negative faecal flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **12**, 916-921.
12. Calva, J. J., Sifuentes-Osornio, J. & Ceron, C. (1996). Antimicrobial resistance in fecal flora: longitudinal community-based surveillance of children from urban Mexico. *Antimicrob Agents Chemother* **40**, 1699-1702.
13. Gulay, Z., Biemen, M., Amyes, S. G., *et al.* (2000). Beta-lactamase patterns and betalactam/clavulanic acid resistance in *Escherichia coli* isolated from fecal samples from healthy volunteers. *J Chemother* **12**, 208-215.
14. Gotuzzo, E., Seas, C., Echevarria, J., *et al.* (1995). Ciprofloxacin for the treatment of cholera: a randomized, double-blind, controlled clinical trial of a single daily dose in Peruvian adults. *Clin Infect Dis* **20**, 1485-1490.
15. Butler, T. (2001). New developments in the understanding of cholera. *Curr Gastroenterol Rep* **3**, 315-321.
16. Green, S. & Tillotson, G. (1997). Use of ciprofloxacin in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* **16**, 150-159; discussion 160-152.
17. Okeke, I. N., Lamikanra, A. & Edelman, R. (1999). Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerg Infect Dis* **5**, 18-27.
18. Grenet, K. (2004). Antibacterial resistance, Wayampis Amerindians, French Guyana. *Emerg Infect Dis* **10**, 1150-1153.
19. Hart, C. A. & Kariuki, S. (1998). Antimicrobial resistance in developing countries. *Bmj* **317**, 647-650.
20. Bartoloni, A., Cutts, F., Leoni, S., *et al.* (1998). Patterns of antimicrobial use and antimicrobial resistance among healthy children in Bolivia. *Trop Med Int Health* **3**, 116-123.
21. SWAB. NethMap 2004-Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands.
22. Hooton, T. M. (2000). Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother* **46 Suppl 1**, 1-7; discussion 63-65.
23. Hooton, T. M., Besser, R., Foxman, B., *et al.* (2004). Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis* **39**, 75-80.

24. Muratani, T. & Matsumoto, T. (2004). Bacterial resistance to antimicrobials in urinary isolates. *Int J Antimicrob Agents* **24 Suppl 1**, S28-31.
25. Wiersma, T. J. & Timmermans, A. E. (2001). [Summary of the 'Urinary tract infections' guideline (first revision) of the Dutch College of General Practitioners]. *Ned Tijdschr Geneesk* **145**, 735-739.
26. Christiaens, T. C., De Meyere, M., Verschraegen, G., *et al.* (2002). Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* **52**, 729-734.
27. Goettsch, W., van Pelt, W., Nagelkerke, N., *et al.* (2000). Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* **46**, 223-228.
28. Fluit, A. C., Jones, M. E., Schmitz, F. J., *et al.* (2000). Antimicrobial resistance among urinary tract infection (UTI) isolates in Europe: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997. *Antonie Van Leeuwenhoek* **77**, 147-152.
29. Makela, M. J., Puhakka, T., Ruuskanen, O., *et al.* (1998). Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* **36**, 539-542.
30. Hopstaken, R. M., Muris, J. W., Knottnerus, J. A., *et al.* (2003). Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* **53**, 358-364.

---

## **Nederlandse Samenvatting**



De rol van de commensale flora van gezonde vrijwilligers en huisartspatiënten in de epidemiologie van antibioticumresistentie, en in het bijzonder de ontwikkeling en verspreiding van de resistentie, werd onderzocht in dit proefschrift. De commensale flora aanwezig in / op verschillende delen van het lichaam vormt een groot reservoir van antibioticumresistente genen en antibioticumresistente bacteriën. Een aantal aspecten van belang voor de stijging van de antibioticumresistentie in de commensale flora werden geanalyseerd. Bovendien werden enkele gevolgen van dit “commensaal reservoir” van antibioticumresistentie (genen) voor potentieel pathogene micro-organismen toegelicht.

De prevalentie van erythromycine resistente streptokokken, de meest voorkomende species van de oropharyngeale commensale flora, werd bestudeerd in een case-control studie uitgevoerd onder huisartspatiënten in Nederland. De huisartsen (van het NIVEL peilstation project) includeerden patiënten met klachten van een acute luchtweginfectie en controle patiënten van dezelfde leeftijdscategorie. Bijna 60% van de geïnccludeerde patiënten (cases en controles) waren drager van erythromycine resistente streptokokken. Bij een vijfde van alle patiënten waren de streptokokken niet alleen resistent voor erythromycine en andere macroliden maar ook voor lincosamiden en streptogramin antibiotica. Deze kruisresistentie werd veroorzaakt door de aanwezigheid van het *ermB* gen in de streptokokken. Het resistentie percentage van erythromycine bij de huisartsenpatiënten was lager in vergelijking met dat van gezonde vrijwilligers in België (71%) en het resistentie percentage in Spanje in 2001. Verder werd overdracht van het erythromycine resistentie gen *ermB* van een commensale streptokok naar een *Streptococcus pneumoniae* isolaat door middel van conjugatie met een frequentie van  $1 \times 10^{-9}$  aangetoond. Deze transfer van resistentiegenen benadrukt de rol van de commensale flora als reservoir van antibioticumresistentie genen voor potentieel pathogene micro-organismen.

Het gastro-intestinale stelsel is naast het luchtwegstelsel een tweede groot reservoir van commensale bacteriën ( $10^{12}$ - $10^{14}$  kolonie vormende eenheden per gram darminhoud) en dus ook van antibioticumresistentie genen en antibioticumresistente bacteriën. Om een indruk te krijgen van de omvang van het antibioticumresistentie reservoir in de darmflora in populaties met een variabele selectiedruk voor resistentie werd de prevalentie van antibioticaresistente fecale *Escherichia coli* van gezonde vrijwilligers uit negen ontwikkelingslanden bepaald. In de onderzochte populaties werd voor de meerderheid van de geteste antibiotica een hoge resistentie prevalentie gevonden. Voor de orale, relatief goedkope, breed spectrum middelen zoals ampicilline, trimethoprim en tetracycline werden de hoogste resistentie percentages gevonden. Verder werden significante verschillen gevonden in de prevalentie van resistentie voor deze drie middelen tussen stedelijke en landelijke populaties. Opmerkelijk was de resistentie tegen fluoroquinolonen in verschillende populaties in Azië en Latijns-Amerika

---

(Filippijnen, Mexico en Peru). Mogelijk dat het gebruik van ciprofloxacin als alternatief voor de behandeling van cholera en tyfus aan deze resistentie heeft bijgedragen.

Ziekenhuizen vormen door het antibioticagebruik en door de “concentratie” van relatief veel patiënten met verminderde weerstand in een beperkte ruimte een belangrijke bron voor antibioticaresistentie. In patiënten opgenomen op de afdeling chirurgie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht, het Universitair Medisch Centrum Groningen en het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam werd een stijging gevonden in de prevalentie van antibioticaresistentie in fecale *Enterococcus faecalis* isolaten tijdens het ziekenhuisverblijf in vergelijking met de situatie voor opname. Na ontslag uit het ziekenhuis en dus na het verdwijnen van de selectie druk van het ziekenhuis verminderde de prevalentie van de resistentie in de commensale darmflora in de tijd. Afhankelijk van het geteste antibioticum verschilde de tijd nodig voor de resistentie om terug te keren naar het niveau voor opname tussen 1 maand (ciprofloxacin en tetracycline) en 6 maanden (erythromycine en gentamicin).

Aangezien de commensale bacteriën van het gastro-intestinaal stelsel in staat zijn om via de opstijgende route urineweginfecties te veroorzaken is de fecale flora het belangrijkste reservoir voor antibioticaresistente uropathogenen. In de laatste drie hoofdstukken werd voor acute ongecompliceerde urineweginfecties de optimale therapieduur en de prevalentie van antibioticaresistente uropathogenen in relatie tot de leeftijd onderzocht. In de studie naar de optimale therapieduur werd zowel op dag 1 als op dag 3 na het einde van een 3- en een 5-daagse kuur met trimethoprim geen significant verschil gevonden in het bacteriologisch genezingspercentage. Deze bevindingen ondersteunen een korte behandelingsduur met de voordelen van lagere kosten, minder nevenverschijnselen en betere compliance van de patiënt. Echter, voor de patiënt en de huisarts is een negatieve bacteriële kweek (afwezigheid van bacteriën in de urine) even belangrijk als het verdwijnen van de symptomen / klachten van de patiënt. Bij de patiënten in de 3-daagse kuur beschouwde 44% zichzelf als “niet-genezen” 1 dag na het beëindigen van de therapie. Alhoewel het percentage herstelde patiënten niet significant verschillend was tussen beide therapiegroepen (50% vs. 58% 1 dag na het stoppen van de kuur) is het aannemelijk dat het verschil in zelf gerapporteerde genezing de oorzaak is waarom huisartsen een drie daagse kuur als minder betrouwbaar ervaren. Opvallend is dat het percentage trimethoprim resistente *E. coli* in de controle urines van patiënten die zich wel en niet-genezen beschouwen gelijk was. Verder werd een aanzienlijk percentage trimethoprim resistente *E. coli* isolaten gevonden in de urine van zowel de patiënten die zichzelf als niet-genezen beschouwden als ook bij diegene die zichzelf opgeknapt vonden. Deze resultaten ondersteunen het natuurlijk verloop van een urineweginfectie. Helaas konden geen harde conclusies getrokken worden door het verlies van patiënten in de follow-up periode waardoor het aantal patiënten dat uiteindelijk geanalyseerd kon worden relatief klein werd.

Voor de empirische behandeling van patiënten met een UWI in de huisartsenpraktijk zijn richtlijnen gebaseerd op de gevoeligheidspercentages van ongeselecteerde uropathogenen nodig. Aangezien deze gegevens in Nederland slechts beperkt beschikbaar zijn werd een nationale studie uitgevoerd bij vrouwelijke patiënten die hun huisarts bezochten met klachten van een ongecompliceerde UWI. De antibioticagevoeligheid van de ongeselecteerde uropathogenen (*E. coli*) geïsoleerd bij patiënten van verschillende leeftijdscategorieën werd bepaald en vergeleken met de door de huisarts voorgeschreven therapie. Tevens werd de door de huisarts uitgevoerde diagnostiek (nitriet en leukocyten-esterase test) vergeleken met de bacteriële kweekuitslag, het voorschrijven van antibiotica door de huisartsen en de bacteriële kweekuitslag.

Bij symptomatische vrouwen tussen de 11 en 70 jaar oud wordt een positieve nitriettest (PPV = 96%) of een negatieve nitriettest in combinatie met een positieve leukocyten-esterase test (PPV = 79%) als een urineweginfectie beschouwd en zou als dusdanig behandeld moeten worden. Echter, indien beide testen een negatief resultaat opleveren (NPV = 53%) is verder bacteriologisch onderzoek van de urine vereist. Voor het voorschrijven van de empirische therapie zal de huisarts rekening moeten houden met de leeftijd van de patiënt aangezien deze gerelateerd is met de etiologie van de infectie. Vanwege de toename van resistentie tegen norfloxacin en ciprofloxacin in deze patiënten categorie lijkt het beter het gebruik van fluoroquinolonen te beperken. Aangezien het gevoeligheidspercentage van *E. coli* voor trimethoprim gedaald is tot 80% is te overwegen dit middel niet langer als middel van eerste keuze te gebruiken in deze patiëntenpopulatie in Nederland.

Aangezien oudere patiënten (>70 jaar) in de huisartsenpraktijk meestal vage klachten / symptomen van UWIs vertonen, is het verrichten van de diagnostiek met behulp van de nitriet en / of leukocyten-esterase test ook in deze populatie belangrijk. Gebruik van ochtendurine (bacteriën hebben immers minimaal 4u nodig om nitraat om te zetten in een detecteerbare hoeveelheid nitriet) ter voorkoming van een vals negatieve testuitslag is daarom essentieel. Alhoewel nitrofurantoïne nog steeds de therapie van eerste keuze was in deze groep, daalde het percentage voorschriften met een stijgende leeftijd en was er een stijging in het voorschrijfpercentage co-amoxiclav en fluoroquinolonen met een stijgende leeftijd. Deze verandering in voorschrijfgedrag bij de oudere vrouwen kan veroorzaakt zijn doordat deze vaker in het verleden een UWI gehad hebben en dus waarschijnlijk ook vaker antibiotische therapie kregen. Daarom wordt in deze populatie ook vaker een antibioticakuur van  $\geq 5$  dagen voorgeschreven. Deze veranderingen in voorschrijfgedrag zijn verwant met de verschuivingen in de etiologie van een UWI in de oudere populatie; er werd proportioneel minder vaak een *E. coli*, maar vaker een *P. mirabilis* en een *K. pneumoniae* geïsoleerd. De laagste gevoeligheidspercentages werden voor de drie uropathogenen het meest geïsoleerd bij deze oudere patiënten

---

gevonden voor amoxicilline en trimethoprim. Resistentie voor fluoroquinolonen werd in deze drie micro-organismen ook reeds gevonden. Aangezien trimethoprim resistentie ook in de meest frequent voorkomende uropathogenen van de 70 plussers 30% benaderde is het de vraag of dit antibioticum een middel van eerste keuze moet blijven voor de behandeling van acute ongecompliceerde UWI in Nederland.

Samengevat vormt de commensale flora van de luchtwegen en het maagdarm kanaal een grote populatie aan micro-organismen die vaak wordt blootgesteld aan antimicrobiële agentia tijdens de behandeling van bacteriële infecties. Door deze herhaaldelijke blootstelling kunnen de commensale bacteriën resistent worden tegen vaak gebruikte antibiotica en een groot reservoir aan resistentiegenen en resistente bacteriën vormen. De resistentie aanwezig in potentieel pathogene micro-organismen is dus slechts de tip van de "resistentie" ijsberg in vergelijking met de resistentie aanwezig in de normale flora. Daarom is de beschikbaarheid van actuele gevoeligheidspercentages van de meest voorkomende commensale bacteriën als ook van potentieel pathogene micro-organismen van groot belang om de empirische therapie snel te kunnen aanpassen aan de veranderende en beginnende antibioticumresistenties (een "early-warning" systeem).